

FILM PHARMACEUTICAL PREPARATION ADHERENT TO MUCUS MEMBRANE IN ORAL CAVITY

Patent Number: JP3246220
Publication date: 1991-11-01
Inventor(s): NAGAI TSUNEJI; others: 04
Applicant(s): NIPPON SODA CO LTD; others: 01
Requested Patent: JP3246220
Application Number: JP19900039634 19900222
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K9/70
EC Classification:
Equivalents: JP2879695B2

Abstract

PURPOSE:To obtain the title film pharmaceutical preparation remarkably improved in mucus membrane-adherent property by laminating mucus membrane- adherent layer and mucus membrane-non-adherent layer to a base material obtained by blending a water soluble cellulose derivative with a gum substance.

CONSTITUTION:The aimed film pharmaceutical preparation having a bilayer structure in which (A) mucus membrane-adherent layer containing a mixture of A1: water soluble cellulose derivative, preferably hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl cellulose and A2: a gum substance, e.g. a water soluble natural polysaccharides such as kuraya gum or traganth gum at a ratio of component A2 of 10-35 pts.wt. based on 100 pts.wt. component A1 as a base material and (B) mucus membrane-non-adherent layer containing a water soluble cellulose derivative as a base material and containing a slightly water- solubilizing agent (e.g. higher fatty acid slightly water soluble cellulose derivative, especially ethyl cellulose) of 5-40 pts.wt. based on the base material are laminated.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-246220

⑤ Int.Cl.⁵

A 61 K 9/70

識別記号

3 8 1

庁内整理番号

7038-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)11月1日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全7頁)

⑭ 発明の名称 口腔内粘膜付着性フィルム製剤

⑮ 特 願 平2-39634

⑯ 出 願 平2(1990)2月22日

⑰ 発 明 者 永 井 恒 司 東京都文京区本駒込1-23-10-103

⑱ 発 明 者 浅 井 真 千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達株式会社機能製品研究所内

⑲ 発 明 者 斉 藤 繁 千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達株式会社機能製品研究所内

⑳ 発 明 者 吉 村 三 夫 東京都東村山市野口町3-30-21

㉑ 発 明 者 石 河 芳 治 埼玉県所沢市大字荒幡841-4

㉒ 出 願 人 日本曹達株式会社 東京都千代田区大手町2丁目2番1号

㉓ 出 願 人 興 和 株 式 会 社 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号

㉔ 代 理 人 弁理士 横山 吉美 外1名

明 細 書

3 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、粘膜付着性フィルム製剤に係り、さらに詳しくは、水溶性セルロース誘導体にガム物質を配合した基剤を粘膜付着性層とするフィルム製剤に関する。

本発明のフィルム製剤は、口腔粘膜に貼付し薬物を経皮吸収させる製剤として好適である。

〔従来の技術〕

粘膜適用製剤として、従来から軟膏が多用されてきた。近年、口腔内粘膜適用製剤として、口腔内粘膜付着性の製剤が、種々提案されている。たとえば、粘膜付着性物質の基剤と薬物との混合物を一体成形した製剤が、特公昭58-7605号公報、特開昭59-067218号公報、特開昭59-186913号公報等に関示されている。また、カルボキシメチルセルロースナトリウムを基剤とする薬物含有の粘膜付着性層と粘膜非付着性の難水溶性層との二層構造を有するフィルム製剤が、特開昭58-079916

1 発明の名称

口腔内粘膜付着性フィルム製剤

2 特許請求の範囲

(1) 水溶性セルロース誘導体とガム物質との混合物を基剤とし薬物を含有する粘膜付着性層と、水溶性セルロース誘導体を基剤とし難水溶化剤を含有する粘膜非付着性層とを積層した二層構造を有することを特徴とする口腔内粘膜付着性フィルム製剤

(2) 粘膜付着性層の水溶性セルロース誘導体が、ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースとの混合物である特許請求の範囲第(1)項記載の粘膜付着性フィルム製剤

号公報に開示されている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

一般に使用される軟膏型の粘膜適用製剤を口腔内に適用した場合、口腔内粘膜や舌の動きにより容易に薬物が嚥下されてしまい、薬効の持続性を期待することができない。

粘膜付着性物質と薬物との混合物を一体成形した製剤においては、製剤の表裏両面が粘膜付着性を有するため、口腔内のように狭い空間の患部に貼付する際に製剤が指に付着したり、また、付着後にも製剤が患部以外の粘膜に移行するおそれがある。

また、粘膜付着性層と非付着性層との二層構造を有する製剤においては、前記単層製剤の欠点は改良されるが、粘膜付着性層の基剤がカルボキシメチルセルロースナトリウムでは、口腔内粘膜への付着力が不足し、製剤の患部からの脱落、剝離、ズレなどが防止できない。

するフィルム製剤である。

本発明において、粘膜付着性層および粘膜非付着性層の双方の基剤として使用される水溶性セルロース誘導体は、人畜無害のフィルム形成性を有する水溶性の水溶性セルロース誘導体である。これらの水溶性セルロース誘導体として、日本薬局方に登録された、たとえば、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびその塩等が挙げられる。これらは1種の単独または2種以上の混合物として使用され、特に、HPCとHPMCとの混合系が、柔軟なフィルムの形成性に優れることから好ましく使用される。

粘膜付着性層の基剤として前記水溶性セルロース誘導体と併用されるガム物質は、薬物含有層表面の粘膜付着性を向上させる成分であり、たとえば、カラヤガム、ペクチン、トラガントガム、グ

本発明は、口腔内粘膜への付着性の優れたフィルム製剤を提供することをその目的とする。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者等は、前記目的を達成すべく鋭意研究した結果、粘膜付着性層の基剤として水溶性セルロース誘導体とガム物質との混合物を用いることにより、製剤の粘膜付着性が大幅に改善されることを見出し、本発明を完成した。

本発明は、水溶性セルロース誘導体とガム物質との混合物を基剤とし薬物を含有する粘膜付着性層と、水溶性高分子を基剤とし難水溶化剤を含有する粘膜非付着性層とを積層した二層構造を有することを特徴とする口腔内粘膜付着性フィルム製剤である。

本発明の口腔内粘膜付着性フィルム製剤は、フィルムの片面が、口腔内粘膜付着性で、かつ、薬物放出性であり、他の片面が口腔内の各部位に非付着性である総厚さが1mm以下の二層構造を有

アーガム等の水溶性の天然多糖類が使用される。中でも、水溶性セルロース誘導体がHPCとHPMCとの混合系には、カラヤガムが好ましく併用される。

粘膜付着層基剤として、ガム物質の配合量は、水溶性セルロース誘導体 (粘膜付着性層) 100重量部に対し5～50重量部、好ましくは10～35重量部である。

粘膜付着性層に配合される薬物は、基剤として使用する水溶性セルロース誘導体に溶解または分散可能な、粘膜吸収により全身的または局所的な疾患の治療に適した薬物、予防用薬物、動物薬などであり、特に、徐放化により治療効果の増大が期待される薬物が好ましい。

これらの薬物として、たとえば、プレドニゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等の消炎ステロイド、アスピリン、アミノピリン、アセトアミノフェン、イブフェナ

ック、イブプロフェン、インドメタシン、コルヒチン、スルピリン、メフェナム酸、塩酸ペンジダミン、フェナセチン、フェニルブタゾン、フルフェナム酸、プロベシド等の鎮痛消炎薬、 α -キモトリプシン等の消炎酵素、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬、塩酸クロルヘキシジン、塩化セチルピリジニウム、ヘキシルレゾルシン、ニトロフラゾン等の口腔内殺菌薬、ペニシリンおよびその誘導体、セファロスポリン誘導体、エリスロマイシン、塩酸テトラサイクリン、フラジオマイシン、ロイコマイシン等の抗生物質、スルファメチゾール、ナリジスク酸等の化学療法薬、ジギタリス、ジゴキシン等の強心薬、ニトログリセリン、塩酸ババペリン等の血管拡張薬、リドカイン、塩酸プロカイン等の局所麻酔薬、リン酸コデイン、ピソルボン等の鎮咳去痰薬、アズレン、フェノバリン、ペプシン、ビタミンU等の消化器官用薬、塩化リゾチーム、トリプシン等の酵素、インシュリン等の血糖降下薬、その他の血圧降下薬、経静脈、止血薬

に応じて可塑剤、増量剤、矯味料、着色料等を添加配合することができる。

可塑剤は、フィルムの柔軟性の調整を目的として配合される。可塑剤として、たとえば、ポリエチレングリコール（マクロゴール）、（ポリ）プロピレングリコール、グリセリン、酸化エチレン-酸化プロピレン共重合体、スパン型脂肪酸、ラウリル酸、蔗糖、ソルビトール、グリセリン、ペンタエリスリトール等の活性水素含有化合物に酸化エチレンまたは酸化プロピレンを付加した化合物などが使用される。水溶性セルロース誘導体が、前記HPCとHPMCとの混合系の場合には、マクロゴールの使用が好ましい。

増量剤としては、アビセル、マンニトール、乳糖、ソルビトール、デキストリン、デンプン、無水リン酸カルシウム、アミロース等の一般に錠剤に使用される賦形剤が使用される。

矯味料としては、クエン酸、酒石酸、フマル酸等の酸味を与える有機酸類、サッカリン、グリチルリチン酸の甘味料、メントールなどが使用

、性ホルモン類、抗悪性腫瘍薬等が挙げられる。

粘膜非付着性層に配合される難水溶化剤は、基剤に使用する前記水溶性セルロース誘導体を粘膜へ非付着性とするための成分であり、水溶性セルロース誘導体と相溶性を有する水不溶性の物質である。難水溶化剤として、日本薬局方に登録された、たとえば、シェラック、ステアリン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸、エチルセルロース、セルロースアセテートブチレート等の難水溶性セルロース誘導体などが挙げられる。特に、前記水溶性セルロース誘導体との相溶性に優れたエチルセルロースが好ましく使用される。

難水溶化剤の配合量は、水溶性セルロース誘導体（粘膜非付着性層）100重量部に対し5～40重量部、好ましくは10～25重量部である。

本発明のフィルム製剤の粘膜付着性層および粘膜非付着性層の双方には、前記各成分以外に所望

される。

矯臭料として、天然または合成香料が使用され、また、着色料として、食用レーキ色素等の通常錠剤に使用される着色料が使用される。

本発明の粘膜付着性フィルム製剤の製造方法については、粘膜付着性層と粘膜非付着性層とを積層し二層構造を形成し得る方法であればよく、特に制限はないが、柔軟性に富んだ均一な厚さの製剤の製造方法として、以下の湿式法が好ましく採用される。

まず、粘膜付着性層形成用として、水溶性セルロース誘導体、ガム物質、薬剤および所望により添加される添加剤の均一な溶液または分散液を調製する。

また、粘膜非付着性層形成用として、水溶性セルロース誘導体、難水溶化剤および所望により添加される添加剤の均一な溶液または分散液を調製する。

これらの溶液または分散液の調製には、水、メ

タノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、塩化メチレン、セロソルブ等の1種の単独、2種以上の混合溶剤もしくはそれらの水溶液が使用でき、溶剤の揮発除去性、残留した溶剤の毒性などを考慮すると水、エタノールまたは水-エタノール混合溶液の使用が好ましい。

ついで、前記調製した粘膜付着性層形成用液または粘膜非付着性層形成用液の何れか一方を、フィルム形成用型枠内にキャストし、溶媒を乾燥除去してフィルムを形成した後、さらに一方の液を形成したフィルムの上にキャストして積層し、溶媒を乾燥除去する。

フィルム形成用型枠は、1回の操作で形成するフィルム剤の大きさ、厚さ等を考慮して適宜設計したものを使用する。また、型枠材質として、キャストしたフィルムの離型性からテフロンコート板が好ましく採用される。

溶媒の乾燥除去は、徐々に行うのが好ましく、通常、風乾法を採用する。急速な強制的な溶媒の乾燥除去は、フィルムに欠陥を生じ易いので好ま

しくない。

さらに、前記形成した二層構造を有するフィルムを型枠から剥離し、所望の形状、大きさに打ち抜き製剤とする。

本発明のフィルム製剤の総厚さは、製剤を口腔内に貼付した場合に異物感を与えない厚さであることが好ましく、通常、1mm以下である。また、フィルム製剤の粘膜非付着性層の厚さは、製剤の片面の粘膜への非付着性が保持できる厚さであれば薄い方が好ましく、通常、0.05～0.2mmが採用される。

また、別法として、両層形成用液を離型板上に順次スプレーしてフィルムを形成する方法を採用してもよい。

〔作 用〕

本発明の口腔内粘膜付着性フィルム製剤は、製剤の片面が粘膜付着性で、他の片面が粘膜非付着性であり、粘膜付着性層の基剤として水溶性セル

ロース誘導体にガム物質を配合したことを特徴とする。

セルロース誘導体は、水を吸収して膨潤ゲル化し、そこに配合された薬物を長期間にわたって放出する徐放性に優れた基剤である。しかしながら、ガム物質を配合していない水溶性セルロース誘導体のフィルム自体も粘膜への付着性を示すが、前記引用したようにその粘膜への付着力が不足しており、本発明においては、水溶性セルロース誘導体にガム物質を配合した基剤をフィルム化することにより、その粘膜への付着性が向上する。その結果、セルロース誘導体の徐放性を有効に利用することができる。水溶性セルロース誘導体として、薬物の放出性に優れたHPCとHPMCとの混合系が好ましく使用され、この混合系へは、その粘膜付着力向上効果の大きいカラヤガムが好ましく配合される。

一方、粘膜非付着性層に配合される無水溶化剤は、水溶性セルロース誘導体を無水溶化しその粘膜付着性を低下させる。

本発明の口腔内粘膜付着性フィルム製剤は、前記したようにその片面は粘膜付着性であり、他の片面が粘膜非付着性であることから、口腔内の粘膜に適用した場合に、貼付した位置からの他部位への移行が防止され、また、粘膜への付着力が強化されているためズレ、剥離も防止される。

〔実施例〕

本発明を、実施例および比較例により、さらに詳細に説明する。

ただし、本発明の範囲は、以下の実施例により何等の制限を受けるものではない。

なお、以下の例中において、「部」および「%」は、断りのない限り重量基準である。

(1) 製剤形成用液の調製

(a) 粘膜付着性層形成用液

エタノール85部と水15部との混合溶液900部、マクロゴール400(可塑剤)8.8部、酸化チタン(色剤)2.7部および塩酸ベンジダ

ミン(薬物) 4.0部を均一に溶解および分散し、さらに攪拌下にカラヤガム(ガム物質)、20℃における2%水溶液の粘度が100 cst のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)(商品名・K-100LV、ダウケミカル社製)、20℃における2%水溶液の粘度が4,000 cst のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)(商品名・K-4M、ダウケミカル社製)および20℃における2重量%水溶液の粘度が400 cp のヒドロキシプロピルセルロース(HPC-M)(商品名・HPC-M、日本曹達製)(以上水溶性セルロース誘導体)を徐々に添加して溶解し、均一な粘膜付着製膜形成用液: 試料A-1~A-8を調製した。

また、比較用として、カラヤガムの配合を省略した液: 比較試料C-1~C-2を調製した。

各試料の配合組成を、第1表中に示す。

(b) 粘膜非付着性膜形成用液

エタノール800部に、マクロゴール4000(可塑剤) 18.2部、青色1号(着色料) 0.012

12部を溶解し、さらに20℃における2%水溶液の粘度が3,000 cp のヒドロキシプロピルセルロース(HPC-H)(商品名・HPC-H、日本曹達製)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(CMC-Ca)(商品名・ECG-505、ニチリン化学工業製)(以上水溶性セルロース誘導体)およびエチルセルロース(EC)(商品名・N-100NF、ハーキュレス社製)(難水溶化剤)を徐々に加え均一な溶解、分散液: 試料B-1~B-5を調製した。

また、比較用として、エチルセルロースの配合を省略した分散液: 比較試料H-1~H-2を調製した。

各試料の配合組成を、第1表中に示す。

第 1 表

		粘 膜 付 着 性 層 形 成 溶 液 組 成 (重 量 部)										粘 膜 非 付 着 性 層 形 成 溶 液 (重 量 部)						
試 料 番 号		A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6	A-7	A-8	C-1	C-2	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	H-1	H-2
セ ル ロ ー ス 誘 導 体	HPC-H	44.0	—	39.8	—	36.5	—	35.0	—	44.3	—	28.6	27.2	25.5	—	—	30.0	—
	HPC-M	—	40.5	—	39.8	—	36.5	—	39.8	—	48.5	—	—	—	24.0	21.4	—	30.0
	HPMC(KX-4M)	20.0	20.0	17.7	17.7	15.0	30.0	—	17.7	22.1	—	—	—	—	—	—	—	—
	HPMC(K100LV)	20.0	20.0	17.7	17.7	15.0	—	24.0	17.7	22.1	40.0	—	—	—	—	—	—	—
	CMC-Ca	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	144.5	137.9	129.0	121.5	108.4	151.8	151.8
	EC	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8.7	16.7	27.3	36.3	52.0	—	—
ガ ム 類	カラヤガム	4.5	8.0	13.3	13.3	22.0	22.0	29.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	ベクテン	—	—	—	—	—	—	—	13.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
塩酸ヘジパン		4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	—	—	—	—	—	—	—
部 加 剤	マクロール 400	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8	—	—	—	—	—	—	—
	マクロール 4000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	18.2	18.2	18.2	18.2	18.2	18.2	18.2
	酸化チタン	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	—	—	—	—	—	—	—
	青色 1 号	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012
溶 剤	含水エタノール	900	900	900	900	900	900	900	900	900	900	—	—	—	—	—	—	—
	エタノール	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	800	800	800	800	800	800	800

(2) フィルム製剤の成形

テフロンコート板製の1辺が30cmの正方形のフィルム成形用型枠を水平に設置し、その型枠内に前記第(1)(a)項で調製した粘膜付着性層形成液をキャストし、ステンレス製のブレードバーを用いて展延した後、室温下に1夜保持して風乾した。

ついで、その上に、さらに前記第(1)(a)項で調製した粘膜非付着性層形成液をキャストし、ステンレス製のブレードバーを用いて展延した後、室温下に1夜保持して風乾し、形成したフィルムを型枠から剝離した。

このフィルムを、真空下、60℃の温度に3時間保持してキュアリングし、総膜厚が250μmの粘膜付着性層と粘膜非付着性層との2層構造を有するフィルムを得た。

このフィルムを10mmφのポンチを用いて打ち抜き口腔内粘膜付着性フィルム製剤：試料P-1～P-6および比較試料X-1ならびにX-2を作製した。

(3) 口腔内粘膜付着試験

前記第(2)項で作製した各口腔内粘膜付着性フィルム製剤を、それぞれ15～20人の頬粘膜に貼付け付着時間を測定した。

それぞれの付着時間の平均を、第2表に、また、実施例番号1および2ならびに比較例1の試料の付着時間分布を添付第1図に示す。

第 2 表

番 号		試 料 番 号	粘 性 膜 付 着 性 層 形 成 液 試 料 番 号	粘 性 膜 非 付 着 性 層 形 成 液 試 料 番 号	粘 の 付 着 傾 へ 均 時 間	平 均 着 付 間
実 施 例	1	P - 1	A - 4	B - 3	6 8 分	
	2	P - 2	A - 3	B - 3	9 4 分	
	3	P - 3	A - 2	B - 2	5 8 分	
	4	P - 4	A - 5	B - 4	6 1 分	
	5	P - 5	A - 8	B - 4	5 5 分	
	6	P - 6	A - 8	B - 3	7 0 分	
比 較 例	1	X - 1	C - 1	H - 1	4 0 分	
	2	X - 2	C - 2	H - 2	3 7 分	

第1表および添付第1図に示したように、本発明の口腔内粘膜付着性フィルム製剤は、粘膜付着性層にガム物質を含有しない製剤（比較例：試料X-1, 2）に比較して口腔内粘膜への付着時間が、大幅に延長されている。

また、粘膜非付着性層に難水溶化剤を含有しない製剤（比較例：試料X-1, 2）においては、歯や歯茎への製剤の移行が認められる。

〔発明の効果〕

本発明の口腔内粘膜付着性フィルム製剤は、前記実施例に示したように、口腔内粘膜に適用した場合に、ズレ、剝離、他部位への移行がなく、口腔内粘膜への付着性が極めて優れている。

また、粘膜非付着性層が、難水溶化されていることから、粘膜付着性層に配合した薬物は、粘膜非付着性層側へはほとんど溶出せず、口腔内の貼付け部位の粘膜を通じて局所のおよび／または全身的な疾患の治療、予防等に有効に利用される。

さらに、薬物は、製剤の粘膜付着時間を通して徐々に吸収されるため、薬物を一時投与した場合のような負担が軽減される。

本発明は、口腔内粘膜への付着性の優れた、かつ、薬物の粘膜吸収および徐放性に優れた口腔内粘膜付着性フィルム製剤を提供するものであり、その医療分野および製薬分野における意義は極めて大きい。

4 図面の簡単な説明

第1図 実施例の口腔内粘着付着試験で得られた試料P-1、P-2および比較試料X-1の付着時間分布図

特許出願人 (430) 日本曹達株式会社
 興和株式会社
 代理人 (7125) 横山吉美
 (9648) 東海裕作

第 1 図

